

DE10142918

Publication Title:

Gel matrix consisting of polyacrylic acid and polyvinyl pyrrolidone

Abstract:

Abstract not available for DE10142918

Abstract of corresponding document: US2005003012

A self-adhesive polyacrylic acid-based gel matrix. The gel matrix comprises a homopolymer and/or copolymer of vinyl pyrrolidone as crosslinker for the polyacrylic acid. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 101 42 918 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 09 J 4/02
C 09 J 139/06
C 09 J 133/08
A 61 K 7/48
A 61 L 15/58

⑰ Aktenzeichen: 101 42 918.5
⑱ Anmeldetag: 1. 9. 2001
⑲ Offenlegungstag: 22. 5. 2003

DE 101 42 918 A 1

⑦① Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑦② Erfinder:
Wöller, Karl-Heinz, 20257 Hamburg, DE; Nierle,
Jens, Dr., 21147 Hamburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gem. Paragraph 43 Abs. 1 Satz PatG ist gestellt

⑤④ **Selbstklebende Gelmatrix auf Polyacrylsäurebasis**

⑤⑦ Gegenstand der Erfindung ist eine selbstklebende Gelmatrix, insbesondere eine monolithische Gelmatrix, auf Polyacrylsäurebasis, die als Vernetzungsagens Polyvinylpyrrolidon (PVP) enthält. Die Gelmatrix kann mit hydrophilen, bei geeignetem Lösungsvermittler auch hydrophoben, Wirkstoffen zur kosmetischen und/oder pharmazeutischen Behandlung der Haut oder systemischen Verabreichung von Arzneimitteln dotiert werden. Über die Parameter Anteil-PVP und Molekulargewicht-PVP können zielgerichtet Gelmatrices hergestellt werden, deren Klebrigkeit, Kohäsivität und Viskosität individuell auf den jeweiligen Anwendungsbereich, beispielsweise als transdermales System, einstellbar sind.

DE 101 42 918 A 1

- [0001] Gegenstand der Erfindung ist eine selbstklebende Gelmatrix, insbesondere eine monolithische Gelmatrix, auf Polyacrylsäurebasis, die als Vernetzungsagens Polyvinylpyrrolidon (PVP) enthält. Die Gelmatrix kann mit hydrophilen, bei geeignetem Lösungsvermittler auch hydrophoben, Wirkstoffen zur kosmetischen und/oder pharmazeutischen Behandlung der Haut oder systemischen Verabreichung von Arzneimitteln dotiert werden.
- [0002] Die Herstellung von Gelmatrices aus Polyacrylaten ist seit vielen Jahren bekannt und wird z. B. in EP 0 507 160, JP 11-228340 und JP 04178323 beschrieben. Gelmatrices werden u. a. als Klebgrundlage und Wirkstoffreservoir in transdermalen Systemen eingesetzt. Eine in der Fachliteratur gut beschriebene Ausführungsform transdermaler Systeme stellen Matrixsysteme oder monolithische Systeme dar, in denen der Arzneistoff direkt in den druckempfindlichen Haftklebstoff eingearbeitet wird. Eine solche haftklebrige, wirkstoffhaltige Matrix ist im anwendungsfertigen Produkt auf der einen Seite mit einem für den Wirkstoff undurchlässigen Träger ausgestattet, auf der gegenüberliegenden Seite befindet sich eine mit einer Trennschicht ausgestalteten Trägerfolie, die vor der Applikation auf die Haut entfernt wird (kleben&dichten, Nr. 42, 1998, S. 26 bis 30).
- [0003] Die beschriebenen Matrices haben jedoch in der Regel eine nur geringe Eigenklebkraft, so dass zur dauerhaften Fixierung auf der Haut eine zusätzliche klebende Applikationshilfe nötig ist. Oder die Systeme haben eine ausreichende Klebkraft, speziell auf feuchter Haut (Bukkalepflaster), lassen sich aufgrund ungenügender Kohäsivität bei Bedarf aber nicht vollständig wieder abziehen.
- [0004] Polyacrylsäure muss zur Ausbildung eines Gels mit definierter Struktur vernetzt werden. Die Natur des Vernetzers trägt dabei entscheidend zur Struktur des resultierenden Gels bei. Die üblichen vernetzenden Agentien können dabei Metallionen (z. B.: Al^{3+} -Ionen), oder organische Verbindungen sein. Die Vernetzung mit Aluminiumsalzen läuft über die Koordination der Sauerstofffunktionen der Polyacrylsäure an die Al^{3+} -Ionen. Es bildet sich ein sehr engmaschiges Gel mit hoher Viskosität aus, wobei die Viskosität des Gels nur über die Menge an Vernetzer gesteuert werden kann (handbook of pressure sensitive adhesive technology, Seite 458 ff, 1999).
- [0005] In JP 11-228340 werden Gele auf Polyacrylsäurebasis offenbart, die als Vernetzer Al^{3+} -Verbindungen nutzen. Der Einsatz der zwingend notwendigen Aluminiumverbindung als Vernetzungsagens ist begrenzt, da ansonsten die physikalischen Eigenschaften des Geles verschlechtert werden. Bei zu hohem Anteil an Aluminiumvernetzer wird das Gel zu hart.
- [0006] Aus der Literatur sind weitere Beispiele der Vernetzung mit multivalenten Metallionen bekannt, z. B. US 3900610 (Zinksalze), US 3770780 oder US 3790533 (Titanverbindungen). Die ionische Vernetzung mit Metallionen führt zu harten, viskosen und wenig klebrigen Polymergelen (handbook of pressure sensitive adhesive technology, Seite 458 ff, 1999).
- [0007] Ein weiteres Problem bei der Vernetzung von Polyacrylsäure zu einem selbstklebenden Gel ist, dass ein einmal hergestelltes Gel mit definierten physikalischen Eigenschaften, Viskosität, Klebrigkeit etc. in einem späteren Herstellungsprozess die gleichen definierten Eigenschaften aufweisen muss. Diese Reproduzierbarkeit ist mit den derzeit bekannten Vernetzungstechnologien aufwendig oder gar nicht zu verwirklichen.
- [0008] In EP 303445 wird ein Pflaster mit monolithischer Gelmatrix auf Basis wasserlöslicher Polymere offenbart. Als zwingend erforderliche Bestandteile sind Cleboprid oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon als Wirkstoff, Wasser, wasseraufnehmende Agentien und wasserlösliche Polymere vorgesehen. Als wasserlösliche Polymere kann der Fachmann aus einer Reihe bekannter Polymere wie Polyvinylalkohol, Gelatine, Polyacrylsäure, Natriumpolyacrylate, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Gummi und anderen vernetzbare Polymeren sowie Mischungen daraus auswählen.
- [0009] Zum Unterschied zur erfindungsgemäßen Gelmatrix wird PVP als eine Möglichkeit des wasserlöslichen Polymers offenbart, jedoch nicht als Vernetzer für Polyacrylsäurebasierende selbstklebende Gele. Als Problem ist auch in EP 303445 die Viskositätsminderung und Klebkrafteinbuße der Polymere durch Änderung der Zusammensetzung, insbesondere des Vernetzungsagens, dargestellt.
- [0010] Aufgabe der Erfindung ist es, die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile zu vermeiden und eine selbstklebende Gelmatrix zur Verfügung zu stellen, deren Klebrigkeit, Kohäsivität und Viskosität individuell auf den jeweiligen Anwendungsbereich eingestellt werden kann. Insbesondere ist es die Aufgabe der Erfindung eine selbstklebende Gelmatrix für transdermale Systeme bereit zu stellen, die für eine monolithische Pflasteranwendung nötige Klebkraft mit der entsprechenden Kohäsivität verbindet.
- [0011] Gelöst wird diese Aufgabe durch eine Gelmatrix, wie sie im Anspruch 1 niedergelegt ist. Gegenstand der Unteransprüche sind dabei vorteilhafte Weiterbildungen der Gelmatrix.
- [0012] Bei der erfindungsgemäßen Gelmatrix wird die Vernetzung der Polyacrylsäure mit Hilfe von Polyvinylpyrrolidon (PVP) durchgeführt.
- [0013] Die Vernetzung läuft über die Bildung eines quartären Ammoniumsalzes des PVP. Diese Art der Vernetzung führt zu organischen Salzen, die im Gegensatz zu den bekannten Metallsalzen als Vernetzungsagentien über die Hydroxyfunktionen der Polyacrylsäuremoleküle gebunden werden. Wie bei den Metallsalzen ist die Reaktion reversibel und kann durch die Zugabe von Wasser oder Säuren umgekehrt werden. Überraschenderweise lässt sich die Viskosität des resultierenden Gels nicht nur über die Menge an Vernetzer steuern, sondern auch über das Molekulargewicht des PVP's. Dabei führen hohe Molekulargewichte zu Gelen mit niedriger Viskosität und niedrige Molekulargewichte zu Gelen mit hoher Viskosität und Klebkraft. Der Vorteil bei der erfindungsgemäßen Art der Vernetzung liegt somit darin, über die Parameter Anteil-PVP und Molekulargewicht-PVP zielgerichtet Gelmatrices herzustellen, deren Klebrigkeit, Kohäsivität und Viskosität individuell auf den jeweiligen Anwendungsbereich einstellbar sind.
- [0014] Dieser Effekt des Einflusses des Molekulargewichtes des PVP auf die Viskosität und Klebkraft der Gelmatrix ist auf folgende Erkenntnis zurückzuführen: Bei langkettigem PVP ist die Zahl an Pyrrolidon-Untereinheiten pro Makromolekül deutlich höher als bei kurzkettigem PVP. Dadurch kommt es vermehrt zu Reaktionen der gleichen Reaktionspartner untereinander, da die Makromoleküle sich leicht zu Bündeln orientieren können. Diese Reaktionen führen nicht

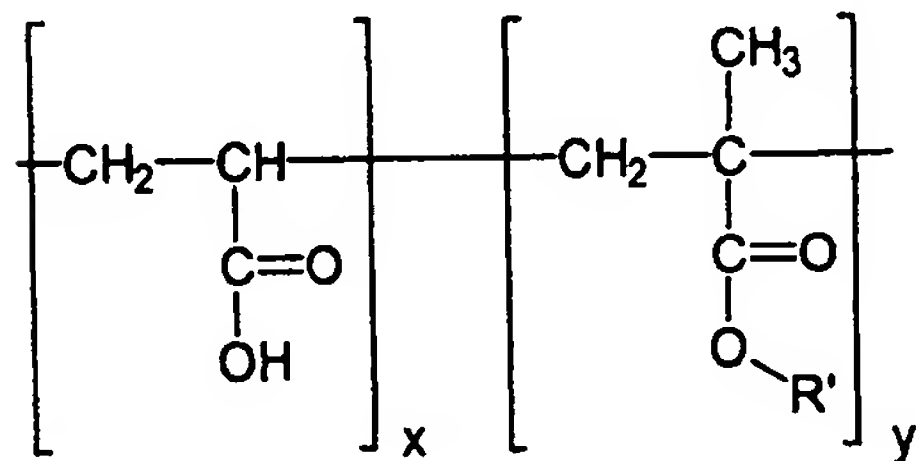
zur Bildung von Verknüpfungspunkten mit mehreren Polyacrylsäuremolekülen. Es werden daher nur wenige Querverbindungen zu anderen Polyacrylsäuremolekülen und damit nur wenige, große Maschen geknüpft. Dieser Umstand führt zu einem locker verknüpften Gel mit niedriger Viskosität. Im Gegensatz dazu werden bei kurzkettigem PVP aufgrund der höheren Beweglichkeit und der niedrigeren Tendenz zur Orientierung der Moleküle zu Strängen mehr Verknüpfungen zu verschiedenen Polyacrylsäuremolekülen gebildet, die zu einer engeren Maschenweite und einer geringeren Flexibilität und Viskosität des Gels führen. 5

[0015] Die Viskosität der Gele lässt sich darüber hinaus noch über andere Faktoren steuern. So spielt beispielsweise die Menge an PVP eine mitentscheidende Rolle für die Struktur des Gels. Wird ein Sättigungspunkt überschritten, so kommt es zu konkurrierenden Reaktionen der freien PVP Moleküle mit den bereits vernetzten. Diese Konkurrenzreaktionen führen dazu, dass Vernetzungspunkte zugunsten von nicht verknüpften Aggregaten aus Polyacrylsäure und den überschüssigen PVP Molekülen aufgebrochen werden. Die Folge dieser Übersättigung ist eine Abnahme der Gesamtzahl an Verknüpfungspunkten und damit eine Abnahme der Gelviskosität. Als weitere Möglichkeit zur Steuerung der Gelviskosität kann die Zugabe von protischen Lösungsmitteln (z. B. Wasser, Alkohole, Amine, Thiole) oder organischen Protonendonatoren (Carbonsäuren z. B. Salicylsäure) oder anorganischen Agentien (z. B. Lewis-Säuren) genutzt werden. Hier bieten sich speziell Verbindungen aus den Substanzklassen der tertiären Polyamine und der Polyamide an. In jedem dieser Fälle trägt die Zugabe der Agentien zur Verringerung der Koordinationsstellen entweder an der Polyacrylsäure oder am PVP bei. Dadurch wird die Zahl der potentiellen Verknüpfungspunkte zur Ausbildung von Gelmaschen verringert, was einen direkten Einfluss auf die Viskosität des Gels hat. 10 15

[0016] Des weiteren lassen sich die resultierenden Geleigenschaften der Matrices über das Molekulargewicht, Substitutions- und Vernetzungsgrad der eingesetzten Polyacrylsäure beeinflussen. 20

[0017] Zur Ausfertigung besonderer anwendungstechnischer Eigenschaften werden die Gelmatrices mit den entsprechenden Weichmachern, Lösungsvermittlern, Penetrationsenhancern, Füllstoffen und/oder anderen bekannten Zusätzen versetzt.

[0018] Als Gelgrundlage wird Polyacrylsäure eingesetzt. Polyacrylate sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwendende gebildende Polymere. Erfindungsgemäß vorteilhafte Polyacrylate sind Acrylat-Alkylacrylat-Copolymere, insbesondere solche, die aus der Gruppe der sogenannten Carbomere oder Carbopole (Carbopol® ist eigentlich eine eingetragene Marke der B. F. Goodrich Company) gewählt werden. Insbesondere zeichnen sich das oder die erfindungsgemäß vorteilhaften Acrylat-Alkylacrylat-Copolymere durch die folgende Struktur aus: 25



[0019] Darin stellen R' einen langkettigen Alkylrest und x und y Zahlen dar, welche den jeweiligen stöchiometrischen Anteil der jeweiligen Comonomere symbolisieren. 40

[0020] Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Acrylat-Copolymere und/oder Acrylat-Alkylacrylat-Copolymere, welche unter den Handelsbezeichnungen Carbopol® 1382, Carbopol® 981 und Carbopol® 5984 von der B. F. Goodrich Company erhältlich sind, bevorzugt Polyacrylate aus der Gruppe der Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984 sowie besonders bevorzugt Carbomer 2001. 45

[0021] Ferner vorteilhaft sind Copolymere aus C₁₀₋₃₀-Alkylacrylaten und einem oder mehreren Monomeren der Acrylsäure, der Methacrylsäure oder deren Ester, die kreuzvernetzt sind mit einem Allylether der Saccharose oder einem Allylether des Pentaerythrit. 50

[0022] Polyacrylsäure und/oder deren Copolymere werden bevorzugt in einer Menge von 5–55 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 5–30 Gew.-% eingesetzt. Alle Prozentangaben beziehen sich dabei Gewichtsanteile Gelmatrix sofern nicht Gegenteiliges angegeben ist. 55

[0023] Als Vernetzer wird Polyvinylpyrrolidon (PVP), z. B. Luviskol der Firma BASF, eingesetzt, bevorzugt in einer Menge von 0,25–60 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 1–30 Gew.-%. In gleichem Maße können auch PVP-Copolymerisate wie beispielsweise Vinylpyrrolidon-Vinylacetat (Povidonacetat; Kollidon VA 64), Terpolymere auf Basis Vinylpyrrolidon und Acrylsäure oder Methacrylsäure bzw. deren Ester (Luvisflex VBM 35), Copolymerisate aus Vinylpyrrolidon und Vinylimidazoliummethochlorid (Luviquat-Marken) als sog. PVP-Vernetzungsagens eingesetzt werden. 60

[0024] Als weitere Gelbestandteile können Polyalkohol oder -alkohole, z. B. 1,2-Propandiol, Glycerin, und/oder Wasser eingesetzt werden, bevorzugt in einer Menge von 5–90 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 5–45 Gew.-%.

[0025] Weitere Bestandteile der Gelmatrix können Lösungsvermittler, z. B. Polyethylenglycole (Lutrol E400, E600 der Firma BASF) in einer Menge von 0–50 Gew.-%, bevorzugt 0–30 Gew.-%, Neutralisationsmittel, z. B. Tromethamol, Triethanolamin und/oder Dexpanthenol, in einer Menge 0–30 Gew.-%, bevorzugt 0–15 Gew.-%, Füllstoff(e), z. B. Kieselsäure, mikronisierte Cellulose und/oder Gelatine, in einer Menge von 0–30 Gew.-%, bevorzugt 3–15 Gew.-%, und natürlich Wirkstoff(e), z. B. Menthol, Jojobaöl, Ibuprofen, Benzylnicotinat und/oder Capsaicin, in einer Menge von 0–35 Gew.-%, bevorzugt 0–15 Gew.-%, sein. 65

[0026] Die Herstellung dieser Gelmatrices erfolgt lösemittelfrei, vorzugsweise bei Raumtemperatur, in handelsüblichen Knetern oder geeigneten Extrudern.

[0027] Für eine monolithische Pflasteranwendung vereint die erfindungsgemäße Gelmatrix auf Polyacrylsäurebasis die nötige Klebkraft mit der entsprechenden Kohäsivität. Zur Anwendung als Pflaster werden die Gelmatrices als Schicht

auf ein Trennmedium aus Papier, Folie o. ä. gepresst, gewalzt o. ä. und auf der Rückseite mit einem beliebigen Trägermaterial kaschiert. Besonders vorteilhaft ist die erfindungsgemäße Gelmatrix auf einer flexiblen Deckschicht aufgebracht, insbesondere bei der Verwendung als Pflaster. Aufgebaut ist ein entsprechendes Pflaster aus einem Träger wie Folien, Vliese, Gewebe, Schäume etc., der Klebmatrix und Abdeckfolie, Abdeckpapier oder Trennpapier zum Schutz der klebenden Matrix vor dem Gebrauch des Pflasters.

[0028] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden als Träger Polymerfolien, Vliese, Gewebe sowie deren Kombinationen eingesetzt. Als Trägermaterialien stehen u. a. Polymere wie Polyethylen, Polypropylen und Polyurethan oder auch Naturfasern zur Auswahl.

[0029] Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass als Trägermaterialien sich alle starren und elastischen Flächengebilde aus synthetischen und natürlichen Rohstoffen eignen. Bevorzugt sind Trägermaterialien, die so eingesetzt werden können, dass sie Eigenschaften eines funktionsgerechten Verbandes erfüllen. Beispielhaft sind Textilien wie Gewebe, Gewirke, Gelege, Vliese, Lamine, Netze, Folien, Schäume und Papiere aufgeführt. Weiter können diese Materialien vor- beziehungsweise nachbehandelt werden. Gängige Vorbehandlungen sind Corona und Hydrophobien; geläufige Nachbehandlungen sind Kalandern, Tempern, Kaschieren, Stanzen und Eindecken.

[0030] Besonders vorteilhaft ist, wenn das Trägermaterial sterilisierbar, bevorzugt γ -(gamma) sterilisierbar, ist.

[0031] Die genannten Eigenschaften der Klebmatrix legen insbesondere die Verwendung für medizinische Produkte, insbesondere Pflaster, medizinische Fixierungen, Wundabdeckungen, orthopädische oder phlebologische Bandagen und Binden nahe.

[0032] Schließlich kann die Gelmatrix mit einem klebstoffabweisenden Trägermaterial, wie silikonisiertes Papier, eingedeckt oder mit einer Wundauflage oder einer Polsterung versehen werden. Auf seiner selbstklebend ausgerüsteten, später der Haut zugewandten Seite ist das erfindungsgemäße Pflaster über seine ganze Breite bis zum Gebrauch üblicherweise mit einem klebstoffabweisenden Trägermaterial abgedeckt. Dieses schützt die Selbstklebeschicht aus der gut hautverträglichen Klebmasse der Gelmatrix, die vorzugsweise im Transfervorgang aufgebracht worden ist, und stabilisiert zusätzlich das ganze Produkt. Die Abdeckung kann in bekannter Weise einstückig oder vorzugsweise zweiteilig ausgebildet sein.

[0033] Weitere Ausführungsformen können dergestalt sein, daß zwischen der Rückseite der Matrix und dem Abdeckträger sich eine zweite Matrix mit höherer Wirkstofflöslichkeit als Reservoir befindet. Dies könnte statt einer zweiten Matrix und Träger auch eine Tiefziehfolie mit reinem Wirkstoff sein.

[0034] Auf der Klebseite der Matrix befindet sich teilweise (z. B. am Rand) eine zweite Matrix mit hoher Klebkraft zur zusätzlichen Fixierung, aber ungenügender Wirkstofflöslichkeit.

[0035] Die wirkstofffreie Matrix befindet sich zwischen zwei nicht verankernden Folien und wird zur Fixierung von Elektroden etc., oder wegen der Wasseraufnahmefähigkeit bei entsprechender Geometrie von Colostomie-/Ileostomiebeuteln genutzt. Die wirkstofffreie Matrix könnte auch (mit oder ohne Wundauflage) als Klebschicht für ein einfaches Wund-/Heftpflaster dienen.

[0036] Die nachfolgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung ohne sie einzuschränken. In der nachfolgenden Tabelle sind die erfindungsgemäßen Gelmatrices aufgeführt.

40

45

50

55

60

65

DE 101 42 918 A 1

Beispiele 1 bis 9

Bestandteile/Beispiel	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Polyacrylsäure	22,5 %	18,0 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	22,5 %	21,0 %	21,0 %
Polyvinylpyrrolidon, PVP 25	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%
Propandiol	36,0 %	43,5 %	36,5 %	37,5 %	35,5 %	25,5 %	40,0 %	35,5 %	35,5 %
Polyethylenglycol	17,0 %	23,5 %	17,0 %	6,5% 	20,0 %	12,0 %	21,0 %	20,0 %	20,0 %
Kieselsäure	8,0%	5,0%	10,0 %	10,0 %	11,5 %	11,5 %	10,0 %	10,0 %	10,0 %
Dexpanthenol	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	--	5,0%	5,0%
Jojobaöl	5,0%	0,5%	5,0%	5,0%	--	--	--	--	--
Salicylsäure	3,0%	1,0%	--	--	--	--	3,0%	--	--
Benzylnicotinat	--	--	0,5%	--	--	--	--	--	--
Glycolsalicylat	--	--	--	10,0 %	--	10,0 %	--	--	--
Menthol	--	--	--	--	2,0%	--	--	--	--
Pfefferminzöl	--	--	--	--	--	10,0 %	--	--	--
Ibuprofen	--	--	--	--	--	--	--	5,0%	--
Teebaumöl	--	--	--	--	--	--	--	--	5,0%

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 101 42 918 A 1

Beispiele 10 bis 18

Bestandteile/Beispiele	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Polyacrylsäure	5,0%	10,5 %	10,5 %	21,0 %	21,0 %	21,0 %	10,5 %	11,7 %	18,0 %
Polyvinylpyrrolidon	30,0 %	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,9%	3,5%
Propandiol	--	--	5,0%	35,5 %	35,5 %	35,5 %	--	--	58,5 %
Polyethylenglycol	--	--	--	15,0 %	20,0 %	20,0 %	20,0 %	22,1 %	--
Diethylenglycol	25,0 %	--	--	--	--	--	--	--	--
Glycerin	--	72,47 %	77,0 %	--	--	--	46,0 %	51,1 %	10,0 %
Wasser	15,0 %	--	--	--	--	--	--	--	--
Polyoxyethylen(20)- sorbitanmonolaurat	--	10,0 %	--	--	--	--	--	--	--
Isopropylmyristat	--	--	--	5,0%	--	--	--	--	--
Kieselsäure	15,0 %	--	--	10,0 %	10,0 %	10,0 %	10,0 %	--	--
Gelatine	--	3,5%	3,5%	--	--	--	--	--	--
Dexpanthenol	--	--	--	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,6%	5,0%
Harnstoff	10,0 %	--	--	--	--	--	--	--	--
Vitamin A-palmitat	--	0,03 %	--	--	--	--	--	--	--
Capsicum-Extrakt	--	--	0,5%	5,0%	--	--	--	--	--
Clotrimazol	--	--	--	--	5,0%	--	--	--	--
Lidocain HCl	--	--	--	--	--	5,0%	--	--	--
Ibuprofen	--	--	--	--	--	--	5,0%	5,6%	5,0%

[0037] Zur Anwendung als Pflaster sind alle beispielhaft ausgeführten Gelmatrices als Schicht auf ein Trennmedium (Träger) aus Papier und Folie gewalzt worden und ihre Klebeigenschaft und Kohäsivität sensorisch begutachtet worden. Bei allen erfindungsgemäßen Pflastern ergaben sich zum Unterschied zu Pflastern mit bekannten Gelen eine ausreichend gute Klebkraft und eine entsprechende Kohäsivität, so dass sich alle Pflaster rückstandslos von der Haut abziehen ließen.

Beispiele 19 bis 25

[0038] Entsprechend Beispiel 1 wurden anstelle des Polyvinylpyrrolidon PVP 25 folgende Polyvinylpyrrolidone bzw. Mischungen daraus eingesetzt.

Beispiel		Mittleres Molekulargewicht [g/mol]
19	PVP 12	ca. 2 500
20	PVP 17	ca. 11 500
21	PVP 25	ca. 25 000
22	PVP 30	ca. 40 000
23	PVP 90	ca. 700 000
24	PVP 12 und PVP 30, 1:1	ca. 21 250
25	PVP 25 und PVP 90, 1:1	ca. 370 000

[0039] Beispiel 19, 20, 21 und 24 führte zu Gelen, deren Klebkraft gut bzw. sehr gut und deren Kohäsivität als ausreichend beurteilt werden konnte. Beispiel 22, 23 und 25 führte zu Gelen, die gering viskos waren und eine geringere Klebkraft aufwiesen. Der Vorteil bei der erfindungsgemäßen Art der Vernetzung liegt somit darin, über die Parameter Anteil-PVP und Molekulargewicht-PVP zielgerichtet Gelmatrices herzustellen, deren Klebrigkeit, Kohäsivität und Viskosität individuell auf den jeweiligen Anwendungsbereich einstellbar sind.

[0040] Die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Gelmatrices in transdermalen Systemen sind damit eindrucksvoll bestätigt worden.

Patentansprüche

1. Selbstklebende Gelmatrix auf Polyacrylsäurebasis umfassend Polyvinylpyrrolidon (PVP) und/oder deren Copolymere als Vernetzungsmittel der Polyacrylsäure.
2. Gelmatrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass PVP und/oder deren Copolymere und/oder Mischungen daraus mit verschiedenen mittleren Molekulargewichten als Vernetzungsmittel der Polyacrylsäure eingesetzt werden.
3. Gelmatrix nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das oder die mittleren PVP-Molekulargewichte im Bereich zwischen 2500 und 700000 g/mol liegen.
4. Gelmatrix nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Gel 5–55 Gew.-%, bevorzugt 5–30 Gew.-%, Polyacrylsäure und/oder deren Copolymere und 0,25–60 Gew.-%, bevorzugt 1–30 Gew.-% PVP und/oder deren Copolymere umfasst.
5. Gelmatrix nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gelmatrix Polyalkohol, insbesondere Propandiol, Polyethylenglycol und/oder Glycerin, in einer Menge von 5–90 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 5–45 Gew.-%, umfasst.
6. Gelmatrix nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gel protische Lösungsmittel, insbesondere Wasser, Alkohole, Amine oder Thiole, und/oder organische Protonendonatoren, insbesondere Salicylsäure, und/oder anorganische Agentien, wie z. B. Lewis-Säuren, umfasst.
7. Gelmatrix nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gel mit hydrophoben Wirkstoffen und einem Lösungsvermittler oder/und mit hydrophilen Wirkstoffen dotiert ist.
8. Gelmatrix nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gel mit Dexpanthenol, Jojobaöl, Salicylsäure, Benzylnicotinat, Glycolsalicylat, Menthol, Pfefferminzöl, Ibuprofen, Teebaumöl, Harnstoff, Vitamin A-palmitat, Capsicum-Extrakt, Clotrimazol, und/oder Lidocain HOI dotiert ist.
9. Gelmatrix nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gel mit Weichmachern, Lösungsvermittlern, Penetrationsenhancern, Füllstoffen und/oder anderen geeigneten Zusätzen versetzt wird.
10. Verwendung der Gelmatrix nach einem der vorherigen Ansprüche zur kosmetischen und/oder pharmazeutischen Behandlung der Haut.
11. Verwendung der Gelmatrix nach Anspruch 10 in transdermalen Systemen, insbesondere als Pflasterbestandteil.
12. Verwendung der Gelmatrix nach Anspruch 1 bis 9 in medizinischen Fixierungen, Wundabdeckungen, orthopädische oder phlebologische Bandagen und/oder Binden.
13. Transdermales System, insbesondere Pflaster, umfassend eine selbstklebende Gelmatrix gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.
14. Pflaster nach Anspruch 13 umfassend eine Gelmatrix entsprechend den Ansprüchen 1 bis 9, einen Träger für die Gelmatrix und eine Abdeckfolie, Abdeckpapier oder Trennpapier zum Schutz der klebenden Matrix vor dem Gebrauch des Pflasters.
15. Verfahren zur Herstellung selbstklebender Gelmatrices auf Polyacrylsäurebasis, indem lösemittelfrei, vorzugsweise bei Raumtemperatur, Polyacrylsäure und/oder deren Copolymere mit einer bestimmten Menge Polyvinylpyrrolidon (PVP) und/oder deren Copolymere als Vernetzungsganz vermisch werden.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass 5–55 Gew.-%, bevorzugt 5–30 Gew.-%, Polyacrylsäure und/oder deren Copolymere und 0,25–60 Gew.-%, bevorzugt 1–30 Gew.-% PVP und/oder deren Copolymere vermisch werden.

DE 101 42 918 A 1

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich Polyalkohol, insbesondere Propandiol, Polyethylenglycol und/oder Glycerin, und/oder Wasser in einer Menge von 5–90 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 5–45 Gew.-%, vermischt wird.

5 18. Verfahren nach Anspruch 15, 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich hydrophobe Wirkstoffe und ein Lösungsvermittler oder/und hydrophile Wirkstoffe vermischt werden.

19. Verfahren nach Anspruch 15, 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich Weichmacher, Lösungsvermittler, Penetrationsenhancer, Füllstoffe und/oder andere geeignete Zusätze vermischt werden.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.